

Relação Entre a Doença Periodontal e as Patologias Cardiovasculares

1. Introdução

A relação entre a doença periodontal (DP) e as doenças cardiovasculares (DCV) tem sido especulada há aproximadamente três décadas.

Segundo Kinane e Bouchard, no relatório do consenso do sexto Workshop Europeu de Periodontologia em 2008, a inferência causal é estabelecida incrementalmente por meio de uma síntese de dados decorrentes de vários tipos de estudos. Estudos epidemiológicos (estudos de caso-controle, estudos transversais e estudos prospectivos de corte) são usualmente os primeiros a gerar associação entre possíveis fatores de risco (exposições) e resultados de saúde adversos. As associações inicialmente observadas são subsequentemente examinadas em variadas configurações de forma a ajustar possíveis variáveis de confusão.

Vários estudos estabeleceram uma forte associação entre estas duas patologias, nomeadamente nos estudos realizados por Syrjanen et al. (1986), Mattilla et al. (1989), De Stefano et al. (1993), Beck et al. (1996). Contudo, esta associação tem sido bastante controversa ao longo do tempo, não sendo ainda os mecanismos fisiopatológicos responsáveis uniformemente aceites (Persson & Persson, 2008).

Os fatores de risco das DCV têm sido estudados desde o Framingham Heart Study (Cueto et al., 2005). Contudo, estudos epidemiológicos sugerem que apenas metade a dois terços do risco, de desenvolver estas patologias, é explicado por fatores de risco convencionais (Wilson et al., 1998).

Visto que a maioria das manifestações das DCV surgem em indivíduos classificados como tendo risco intermédio, na base da avaliação do risco atual, tem surgido um interesse crescente na procura de novos fatores de risco e de outras técnicas de diagnóstico para detetar níveis de risco elevado na população (Sydney C, Smith Jr., 2006).

Para explicar a relação entre DP e DCV foram propostas várias hipóteses podendo esta ser devida a fatores externos, ou seja, que afetam independentemente cada uma das doenças (como tabaco) ou por um fator direto causal da DP.

Em 1996 o *workshop* Mundial de Periodontologia (*American Academy of Periodontology Consensus report for periodontal diseases*, 1996) definiu fator de risco, como um “fator ambiental, comportamental ou biológico que é confirmado ao longo do tempo, habitualmente em estudos longitudinais, o qual, se presente, aumenta diretamente a probabilidade de ocorrer a doença e se ausente ou quando removido,

Relação Entre a Doença Periodontal e as Patologias Cardiovasculares

reduz a sua probabilidade. Fatores de risco são parte da cadeia causal ou a exposição do hospedeiro à cadeia causal.”.

Três critérios devem ser cumpridos antes de podermos considerar um fator de risco como tal: o fator deve estar estatisticamente associado com o desenvolvimento da doença; a presença deste fator deve preceder a ocorrência da doença e a associação observada não devendo ser devida a qualquer tipo de erro, envolvimento de outro fator de risco ou outro problema com o estudo ou análise executados (Beck et al., 1998).

Embora exista evidência científica em estudos de caso-controle e em estudos de corte, apenas é considerada a evidência resultante de estudos longitudinais os quais permitem demonstrar mais facilmente que a exposição ocorreu anteriormente ao aparecimento da doença. Além disso, a evidência é organizada em critérios mais extensos de determinação da causalidade, constituindo, os requisitos para considerar um fator de risco como tal, parte destes mesmos critérios (Beck et al., 1998).

Um indicador de risco, de forma distinta, consiste num atributo ou exposição que está associada ao aumento de probabilidade de uma doença, mas não sendo necessariamente um fator causal desta, sendo determinado com base em estudos transversais, como são a maioria dos estudos de associação entre a DP e as DCV (Fisher et al., 2010).

Pacientes com DP e aterosclerose podem partilhar comportamentos ou apresentar o mesmo tipo de resposta inflamatória, o que implica uma relação não causal.

Visto esta relação ser muito complexa, torna-se difícil compreender se as doenças orais contribuem para o aumento do risco da aterosclerose (relação causal) ou se ambas as patologias partilham apenas fatores de risco comuns.

A realização desta monografia tem como objetivo efetuar uma revisão da literatura mais relevante desde as primeiras publicações, em 1986, que propuseram a existência de uma relação entre estas duas patologias. Com vista a esclarecer e compreender a existência ou não desta associação, bem como, a sua força de evidência e atualização das descobertas mais recentes sobre esta temática. Concomitantemente, este trabalho tem como finalidade procurar clarificar o médico dentista sobre a necessidade ou não de realizar uma abordagem específica nos pacientes com DP e DCV ou maior propensão para estas.

Para a elaboração deste trabalho de revisão, as referências bibliográficas utilizadas foram obtidas por meio de uma pesquisa nas bases de dados da Medline e b-

Relação Entre a Doença Periodontal e as Patologias Cardiovasculares

on através da introdução de palavras-chave como: “*periodontal disease*”, “*cardiovascular diseases*”, “*atherosclerosis*”, “*risk factor*”, “*risk indicator*”. Dos artigos obtidos foram selecionados aqueles com maior relevância, publicados entre 1986 e 2012.

2. Doença Periodontal

A doença periodontal (DP) é definida como sendo uma patologia inflamatória e infecciosa que afeta a gengiva e os tecidos de suporte do dente, os quais, com a progressão da doença são destruídos. Esta patologia tem como fator etiológico as bactérias constituintes de um biofilme formado a longo prazo nas superfícies dentárias (Kornman, 1997; Pihlstrom, 2005).

As doenças periodontais classificam-se, de uma forma geral, em gengivite e periodontite. A gengivite está confinada à gengiva, sem destruição dos tecidos de suporte do dente. A gengivite é reversível, através de um adequado controlo do fator etiológico. Pelo contrário, a periodontite implica a formação de uma bolsa periodontal e destruição irreversível dos tecidos de suporte (Pihlstrom, 2005; Bouchard et al., 2010).

Os sinais clínicos da DP são hemorragia gengival, retração gengival, mobilidade dentária, halitose, formação de abscessos, formação de bolsa periodontal, perda de osso e nos casos mais severos, perda espontânea do dente (Armitage, 2003).

A DP é mais prevalente no sexo masculino, sendo o seu pico de incidência os 60 anos de idade e a sua forma mais severa afeta 15-20% da população em geral. Esta patologia tem maior prevalência nos países desenvolvidos, contudo, as formas mais severas e generalizadas da doença surgem de forma análoga em todas as populações (Pihlstrom, 2005; Bouchard et al., 2010).

A progressão da doença varia consoante a sua severidade, apresentando fases sucessivas de atividade e remissão que são mais ou menos destrutivas (Pihlstrom, 2005). Já a sua severidade é medida de acordo com a quantidade de destruição dos tecidos de suporte, contudo esta classificação não tem em conta o desenvolvimento da patologia em si, englobando apenas as suas consequências (Bouchard et al., 2010).

O diagnóstico da DP é geralmente obtido através de um exame clínico específico por intermédio da sondagem periodontal. O status radiográfico permite avaliar o nível de osso, ou seja a medição da quantidade de osso de suporte perdida, refletindo a

Relação Entre a Doença Periodontal e as Patologias Cardiovasculares

história e severidade da DP, mas nem sempre está diretamente correlacionada com os sintomas clínicos presentes (Pihlstrom, 2005; Thomopoulos et al, 2011).

Segundo Armitage (2003), a profundidade de sondagem e a medição da perda de inserção, obtida por meio da sonda periodontal são os métodos mais práticos e válidos para acedermos ao estado periodontal, sendo especialmente importantes para avaliar clinicamente a progressão da doença.

De acordo com Índice Periodontal Comunitário de Necessidade de Tratamento, os critérios em que o clínico se deve basear são: a profundidade de sondagem, hemorragia após sondagem, nível de placa e perda de inserção clínica (Mustapha et al., 2007).

A identificação das bactérias etiológicas da DP nas bolsas periodontais indica a presença de DP, no entanto, esta não representa um marcador de severidade da doença, visto estes microrganismos também poderem ser identificados em pacientes com doença pouco severa. A quantidade de carga infecciosa é estimada através da amplificação do ADN com *polymerase chain reaction*, sendo este um processo apenas com fim de investigação e não para propósitos clínicos (Thomopoulos et al., 2011).

Embora a DP moderada a severa possa afetar marcadores sistêmicos inflamatórios e imunes, como por exemplo conduzir a níveis aumentados de proteína C reativa (PCR) de alta sensibilidade, estas alterações ainda não são bem perceptíveis em testes laboratoriais padrão (Friedewald et al., 2009).

Vários estudos têm procurado avaliar a relação entre DP e outras doenças sistêmicas através de marcadores biológicos de exposição sistêmica bacteriana associada à DP (Mustapha et al., 2007).

O tratamento periodontal tem por objetivo a desorganização e supressão do biofilme bacteriano podendo ser mecânico não cirúrgico, mecânico cirúrgico ou químico. Estes tratamentos reduzem eficazmente a inflamação e infecção nos tecidos periodontais, melhorando ainda algumas condições sistêmicas (glicémia, metabolismo lipídico, função endotelial) (Huck et al., 2011).

A fisiopatologia da doença inicia-se por intermédio de uma infecção microbiana seguida de uma resposta imune do hospedeiro com destruição dos tecidos moles causada pela hiperatividade ou resposta primária dos leucócitos e consequente produção de citocinas, eicosanoides e metaloproteínases da matriz (MMP) que causam uma destruição significativa do tecido conjuntivo e do osso (Friedewald et al., 2009).

Relação Entre a Doença Periodontal e as Patologias Cardiovasculares

Para o início e progressão da doença acumulação de placa bacteriana na cavidade oral é essencial. Quando a mesma não é desagregada regularmente ocorrem mudanças ecológicas que conduzem à emergência de algumas espécies de bactérias gram negativas anaeróbias como a *Porphyromonas gingivalis* (Pg), *Treponema denticola* (Td) e a *Tannerella forsythia* (Tf) as quais estão consistentemente associadas com a DP. Estas bactérias ativam processos imunoinflamatórios do hospedeiro sendo considerados patógenos da DP (Friedewald et al., 2009).

Além da presença do fator etiológico principal (biofilme bacteriano), fatores ambientais, genéticos bem como fatores de risco (diabetes mellitus e exposição ao fumo do tabaco) e indicadores de risco aceleram o processo inflamatório da DP (Friedewald et al., 2009).

Os fatores de risco para a DP, cuja associação está comprovada segundo estudos longitudinais, são o fumo do tabaco e a diabetes mellitus não controlada.

Em fumadores é muito mais provável o desenvolvimento da DP do que em não fumadores, além disso, o tabagismo tem um efeito fortemente negativo no tratamento da DP bem como em outras intervenções cirúrgicas orais (Bergstrom, 2004).

Pacientes com diabetes mellitus tipo 1, em qualquer idade, ou tipo 2, na idade adulta, apresentam DP mais generalizada ou severa do que pacientes sem diabetes, conquanto, pacientes com diabetes bem controlada não apresentam um risco aumentado, do que pacientes sem diabetes (Taylor, 2001; Soskoln WA, Klinger A., 2001).

Além destes, outros fatores aparentam ter uma associação com a DP, embora não cumpram os requisitos para ser designados por fatores de risco, sendo classificados como indicadores de risco.

Os polimorfismos genéticos foram associados à DP, nomeadamente variações em genes de citocinas inflamatórias ou próximos destas, afetando a resposta inflamatória à DP. Contudo, não existe ainda evidência suficiente que suporte a utilização generalizada de testes genéticos para aceder ao risco de desenvolver a doença, ou prever a resposta ao tratamento (Greenstein G, Hart TC., 2002; Kian DF, Hart TC., 2003).

Pacientes VIH (vírus da imunodeficiência humana) positivos e imunodeprimidos apresentam formas distintas de gengivite necrosante e de periodontite (Mulligan et al., 2004).

Relação Entre a Doença Periodontal e as Patologias Cardiovasculares

Deficiências nutricionais específicas têm sido associadas à DP, contudo, estudos epidemiológicos extensos falharam em demonstrar o efeito de hipovitaminoses minor na DP (Pihlstrom, 2005).

Evidências recentes indicam que a osteoporose despoleta uma suscetibilidade individual para a destruição periodontal. Um estudo longitudinal de 3 anos demonstrou ainda um aumento significativo da perda de inserção em pacientes com osteopénia (Pihlstrom, 2005).

O stress emocional e psicológico são fatores na DP, mas o seu papel preciso na patogénese da doença ainda permanece desconhecido (Hugosson, 2002; Da Silva et al., 1995).

Várias patologias, como leucemia e a trombocitopénia, nas quais a resposta do hospedeiro e a função imune estão comprometidas, podem também estar associadas ao aumento da severidade da DP (Pihlstrom, 2005).

Em suma, os microrganismos bacterianos iniciam a DP e fatores modificadores de risco influenciam a severidade e extensão da doença (Friedewald et al., 2009).

3. Doenças Cardiovasculares

As doenças cardiovasculares (DCV) compreendem uma grande variedade de condições arteriais e vasculares incluindo: isquémia, aterosclerose, doença arterial periférica, endocardite infecciosa, enfarte agudo do miocárdio (EAM) e angina de peito revelando-se como sendo um problema de saúde major nos países ocidentais (Persson & Persson, 2008).

A taxa de mortalidade anual por DCV é de 12 milhões de casos por ano sendo estas responsáveis por 30% das mortes nos EUA (Blaizot et al., 2009) e sendo o acidente vascular cerebral (AVC), a principal causa de morte em Portugal (Teixeira, 2011). Os homens são geralmente mais vulneráveis que as mulheres, apresentando uma maior incidência destes eventos por volta dos sessenta e cinco anos de idade (Huck et al., 2011).

Nas últimas três décadas, fruto do aumento da esperança média de vida ocorreram mudanças na dieta e nos hábitos de exercício físico, resultando numa maior prevalência de obesidade, elevados níveis de colesterol sanguíneo, hipertensão e diabetes mellitus tipo 2 (Persson & Persson, 2008).

Relação Entre a Doença Periodontal e as Patologias Cardiovasculares

O EAM e a aterosclerose resultam da combinação de fatores complexos. O EAM, AVC e eventos tromboembólicos têm origem na aterosclerose e na trombose coronária em simultâneo (Persson & Persson, 2008).

A aterosclerose representa aproximadamente metade dos casos de DCV sendo o resultado da formação de placas de ateroma (Huck et al., 2011). O processo de aterosclerose é lento, mais ou menos reversível, desencadeado pelo transporte e oxidação de lípidos e de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) nas paredes das artérias (Yoshida, 2010). O desenvolvimento desta patologia inicia-se na primeira ou segunda década de vida e as manifestações clínicas ocorrem muito posteriormente (Persson & Persson, 2008).

A DCC corresponde à aterosclerose das artérias coronárias conduzindo à insuficiência do suporte sanguíneo do miocárdio devido à redução do fluxo proveniente de uma ou mais artérias coronárias ou dos seus ramos. O EAM, angina de peito e doença isquémica cardíaca fazem parte da DCC (Fisher et al., 2010).

Foram identificados vários parâmetros de previsão de futuras DCV, todavia, atualmente ainda não existe um marcador de diagnóstico definitivo das DCV (Persson, 2008).

Apesar das DCV estarem relacionadas com fatores de risco major, 10% dos pacientes com estas patologias não apresentam uma associação direta com estes mesmos fatores (Khot et al., 2003). Tendo em conta esta linha de evidência, outros fatores contribuidores, como a predisposição genética, foram propostos para esclarecer a etiologia que persiste parcialmente sem explicação (Thomopoulos et al., 2011).

Múltiplos fatores de risco convencionais interagem para aumentar o risco de DCV, nomeadamente a DCC. Segundo o *Framingham Heart Study* (FHS) os fatores de risco convencionais para as DCV são fumo do tabaco, diabetes mellitus, hiperlipidémia, hipertensão arterial (HTA), obesidade e história familiar de DCV, estando, segundo este estudo, a associação entre múltiplos fatores de risco relacionada a um risco significativamente elevado para manifestações patológicas CV. Este mesmo risco é ainda aumentado na presença de gordura abdominal e stress psicológico (Sydney C, Smith JR., 2006; Thomopoulos et al., 2011).

Os indicadores de risco para DCV são a raça/etnia, baixo nível de educação, sexo, (Fisher et al., 2010) idade avançada (Tiller et al., 2011), dieta, peso em excesso, desordens metabólicas, carência de exercício, drogas, nível socioeconómico e fatores genéticos (Persson & Persson, 2008).

Relação Entre a Doença Periodontal e as Patologias Cardiovasculares

Nos últimos vinte anos, a inflamação emergiu como um fator a ter em conta nas DCV. Estudos demonstram que a medida dos níveis de PCR de alta sensibilidade (>2.1 mg/L) estão associados a elevada incidência de fenómenos CV. Além da PCR, fibrinogénio e a contagem de células brancas sanguíneas foram associadas ao aumento do risco de DCV (Ridker et al., 2000; Hoffman et al., 2004).

O papel preciso da inflamação como um fator direto ou causal da aterogénese, bem como, das complicações agudas da aterosclerose requer, no entanto, uma investigação contínua (Friedewald et al., 2009).

Analogamente à DP, o tratamento das DCV, nomeadamente aterosclerose é baseado nas causas subjacentes, incluindo uma alteração da dieta e estilo de vida, medicação com fármacos hipolipidémicos e cirurgia vascular corretiva (Huck et al., 2010).

4. Relação entre DP e DCV

Na sequência da pesquisa dos mecanismos fisiopatológicos que relacionam estas duas patologias foram propostas três teorias: teoria bacteriológica ou infecciosa, teoria inflamatória e teoria imunológica (Huck et al., 2011).

4.1 Teoria bacteriológica/ infecciosa

Esta teoria baseia-se no conceito de que uma infeção focal pode causar uma doença sistémica, como por exemplo endocardite bacteriana tendo sido apresentada pela primeira vez num estudo realizado por Haraszthy et al. (2000) no qual detetou periodontopatógenos em amostras de placa de ateroma da artéria carótida.

O papel da infeção bacteriana no síndrome coronário agudo (SCA), no AVC e na aterosclerose tem sido investigado. Diversos investigadores (Pussinen et al., 2005; Beck et al., 2005; Loos, 2005; Mustapha et al., 2007) sugerem que a exposição bacteriana pode ser um fator de risco biológico, para as DCV contudo, ainda não há concordância no papel da infeção bacteriana como a etiologia primária para estas patologias. Já no caso da DP a etiologia infecciosa está muito bem descrita (Persson Gr., 2008).

Estudos recentes sugerem ainda que periodontopatógenos virulentos, como a *Pg*, podem disseminar a partir da bolsa periodontal para a circulação sanguínea, sendo identificados nas placas de ateroma e em vasos afetados (Elkaim et al., 2008). Estes

Relação Entre a Doença Periodontal e as Patologias Cardiovasculares

microrganismos podem acelerar a formação da placa de ateroma, aumentar sistemicamente os marcadores inflamatórios, invadir o endotélio e músculo liso e alterar a função endotelial (Pereira, 2011).

A carga bacteriana depende diretamente da severidade da DP, deste modo quanto mais profunda for a bolsa, maior será a superfície de troca entre o biofilme bacteriano e a circulação sanguínea. Estudos *in vitro* (Kocgozlu et al., 2009), *in vivo* (Li et al., 2002) e clínicos (Elkaim et al., 2008) sugerem que elevadas concentrações de periodontopatógenos têm efeito sobre células endoteliais predispondo a formação de placas de ateroma.

Leishman et al. (2010) formularam a hipótese de que a bacteremia transitória durante a infecção periodontal poderia levar a uma invasão direta das células endoteliais.

Para corroborar esta hipótese Ford et al. (2005) identificaram *Pg* em 100% das amostras recolhidas da artéria carótida e *Fusobacterium nucleatum* (*Fn*) e de *Tf* em 84 e 48% das amostras, respetivamente. Além disso, duas ou mais espécies de bactérias periodontais foram detetadas em 64% das placas ateroscleróticas de pacientes com DCC e com DP em simultâneo (Gaetti-Jardim et al., 2009). No entanto, continua pouco clara se a presença de bactérias orais em lesões ateroscleróticas contribui para a progressão da aterosclerose ou se apenas representa um efeito “espetador” (Leishman et al., 2010).

A invasão das células endoteliais por bactérias conduz a disfunção endotelial, fator chave no desenvolvimento da aterosclerose e na instabilidade da placa de ateroma, estando associada ao aumento das propriedades pró-coagulantes, adesão mononuclear, aumento da expressão de moléculas de adesão celular, de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias (como IL-6, IL-8 e MCP-1) induzidas pela *Pg*. Deste modo, a invasão por bactérias orais pode levar a modificações nas propriedades pró-inflamatórias e pró-aterogénicas das células endoteliais, bem como, à apoptose destas (Roth et al., 2006, 2007) sendo todos estes eventos indicadores de disfunção endotelial (Roth et al., 2006, 2007).

A interação entre as plaquetas e as bactérias orais tem, também sido demonstrada pela evidência científica (Leishman et al., 2010).

A resposta imune aos microrganismos orais pode ativar as plaquetas, as bactérias orais podem segregar produtos que ativam as plaquetas e ainda as bactérias podem ligar-se às plaquetas resultando na sua ativação (Kerrigan et al., 2007).

Este fenómeno de ativação das plaquetas pelas bactérias pode conduzir à formação de um trombo localizado, destruição plaquetar, bem como aumento de

Relação Entre a Doença Periodontal e as Patologias Cardiovasculares

citocinas pró-inflamatórias e de outros mediadores todos estes contribuindo para a fisiopatologia da aterosclerose (Leishman et al., 2010).

Estudos *in vitro* demonstram que alguns tipos de *Streptococci* induzem adesão e agregação plaquetar (Desvarieux et al., 2005). Segundo o resultado de um estudo *in vitro*, realizado por Leishman et al. (2010) as fímbrias bacterianas da *Pg* têm a capacidade de ligação às plaquetas, conduzindo à sua agregação.

Kuramitsu (2001) demonstrou também que a *Pg* apresenta diversas propriedades que podem ter um papel nas DCV como mediadores da oxidação dos LDL, formação de *foam cells* e consequente rutura da placa de ateroma.

Até à data, segundo Leishman et al. (2010), nenhum outro patógeno periodontal, sem ser a *Pg*, foi demonstrado como sendo indutor da agregação plaquetar. Todavia, Spahr et al. (2006) sugerem que *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (*Aa*) presente nas bolsas periodontais pode representar um fator de risco mais importante para DCC do que os parâmetros clínicos de severidade da DP.

Os resultados da exposição sistémica bacteriana demonstram que os organismos por si só, os seus antígenos ou substâncias inflamatórias geradas pela resposta do organismo a estes, podem contribuir como um fator de risco para DCV (Mustapha et al., 2007).

Contudo, de acordo com os resultados de um estudo realizado por Pussinen et al. (2004) não existe uma relação causal entre o papel da infeção pela *Pg* na patologia do AVC numa população saudável. Além disso, segundo Nonnenmacher et al. (2007) não é aparente uma associação clara entre a DCV e os microrganismos periodontais pois persiste pouca informação acerca da composição da placa bacteriana subgingival de pacientes com DCC diagnosticada, sendo necessários mais estudos para avaliar os periodontopatógenos em amostras deste tipo de placa bacteriana em pacientes com patologias CV (Nonnenmacher et al., 2007).

4.2 Teoria inflamatória

Para além da acumulação excessiva de lípidos, o processo inflamatório está implicado na aterosclerose e nas restantes manifestações patológicas CV. A evidência epidemiológica sugere que níveis aumentados de inflamação são preditivos de eventos CV (Ridker et al., 1997; Ridker et al., 2000). Contudo, não está bem esclarecido se a inflamação faz parte do fenómeno patogénico ou se será apenas uma consequência da

Relação Entre a Doença Periodontal e as Patologias Cardiovasculares

doença, visto algumas citocinas inflamatórias estarem correlacionadas tanto com a DP como com as DCV (Ebersole et al., 1997).

A inflamação crônica pode iniciar o processo de aterosclerose, ou interagir com outros fatores de risco, amplificando a resposta à inflamação por parte dos vasos. Já a inflamação aguda pode destabilizar as placas de ateroma ou forçar efeitos inflamatórios e trombóticos presentes na aterosclerose (Kiechl et al., 2001).

Segundo um estudo realizado por Amabile et al. (2007), a severidade da DP está diretamente relacionada com a resposta inflamatória, sendo a destruição tecidual, característica da doença, primariamente devida à resposta inflamatória dos hospedeiros do que devido ao efeito destrutivo direto dos patógenos periodontais. Os resultados do estudo demonstram que quanto mais severa for a DP maior será a amplitude da resposta inflamatória sistêmica.

Clinicamente é importante salientar que cada paciente apresenta um perfil de citocinas distinto dependente da forma de DP conduzindo a um aumento do risco para complicações de saúde geral, comparado com a forma leve ou moderada da DP (Huck et al., 2011).

Na DP, verifica-se um aumento da expressão local de mediadores inflamatórios, produzidos pelas células gengivais, como prostaglandinas E2 (PGE-2), interleucina (IL)-1 β , MMPs, TNF- α e catepsinas (Elkaim et al., 2008; Huck et al., 2011). Localmente, estas citocinas induzem a destruição dos tecidos periodontais podendo disseminar sistemicamente, pela corrente sanguínea, afetando as placas de ateroma (Chun et al., 2005).

As células endoteliais estimuladas, por sua vez, produzem outros mediadores inflamatórios que aceleram a formação das placas de ateroma, como: proteína quimiotática dos monócitos (MCP) -1, fator de estimulação de colônias de macrófagos (M-CSF), molécula de adesão intercelular (ICAM), molécula de adesão vascular (VCAM), P-selectina e E-selectina (Chun et al., 2005).

Por exemplo, lipopolissacáridos (LPS), produzidos pelos patógenos periodontais, podem disseminar para a corrente sanguínea podendo induzir a produção de PCR em resposta à infecção (Cueto et al., 2005). A PCR afeta os macrófagos nas placas de ateroma na presença de colesterol-LDL oxidado, facilitando a formação de macrófagos carregados em lípidos que as constituem frequentemente. A presença localizada, de elevados níveis deste tipo de macrófagos, nestas mesmas placas, foi

Relação Entre a Doença Periodontal e as Patologias Cardiovasculares

demonstrada *in vivo* o que suporta o seu envolvimento no desenvolvimento da aterosclerose (Huck et al., 2011).

Segundo Cueto et al. (2005), a PCR é considerada a ponte entre a inflamação e o *stress* oxidativo nas células endoteliais formando depósitos nas células sanguíneas lesadas, ativando os fagócitos, bem como, conduzindo à libertação de óxido nítrico, fator desencadeante da formação de placas de ateroma.

A periodontite foi também reportada como sendo moduladora da estrutura do HDL, promovendo um perfil lipídico pró-aterogénico (Amabile et al., 2007).

A teoria de que a inflamação induzida pela doença pode alterar a função endotelial assume uma relevância particular como refere o recente estudo realizada por Tonetti et al. (2007), o qual demonstra que a função endotelial em pacientes com DP melhora significativamente após o tratamento da DP. Em acréscimo, o tratamento periodontal resulta na diminuição dos níveis de inflamação sistémica (D'Aiuto et al., 2004).

4.3 Teoria Imunológica

De acordo com Huck et al. (2011) esta teoria deriva de duas hipóteses distintas: o possível fenómeno de reação cruzada e o nível de resposta inflamatória que é característica de cada indivíduo.

O fenómeno imunológico de reação cruzada é derivado do mimetismo molecular existente entre os anticorpos alvo para as bactérias periodontais e as células hospedeiras, mimetismo este resultante do elevado grau de homologia entre os péptidos antigénicos bacterianos e as proteínas do hospedeiro (Ford et al., 2005; Blaizot et al., 2009).

Durante o processo de aterosclerose as células endoteliais, em resposta ao stress, hipertensão, hipercolesterolemia ou estimuladas pelos lipopolissacáridos da *Pg*, produzem Hsp60 (proteína de choque térmico 60) (Ford et al., 2005). Os anticorpos contra esta proteína podem auto reagir com HSP60 humano expresso pelas células endoteliais, resultando na destruição celular e desenvolvimento simultâneo de aterosclerose (Lamb, 2003).

O segundo mecanismo, que tenta explicar a teoria imunológica, baseia-se no estudo realizado por Beck et al. (1998). Os autores para procurarem explicar a relação entre DP e a aterosclerose analisaram as diferenças individuais na resposta do hospedeiro contra a invasão bacteriana. Esta resposta poderia ser aumentada e causar a

Relação Entre a Doença Periodontal e as Patologias Cardiovasculares

libertação, por parte dos monócitos, de uma quantidade de mediadores inflamatórios dez vezes superior em resposta ao estímulo bacteriano, sendo este fenótipo designado por fenótipo híper inflamatório monocítico (Beck et al., 1996).

Os pacientes com este tipo de fenótipo apresentam um maior risco de desenvolver DP causado pela produção de citocinas inflamatórias pelas células em contato com as bactérias, conduzindo ao recrutamento de mais mediadores inflamatórios para o local, bem como aumentando o risco de desenvolver DCV causado pela sobre expressão e disseminação destes mediadores pela corrente sanguínea (Beck et al., 1996).

Os microrganismos presentes nas lesões da DP podem ainda induzir reações autoimunes com a produção de anticorpos imunoglobulinas A (IgA) os quais podem dar origem a uma reação cruzada com os epítetos das células hospedeiras e modificar o processo de inflamação vascular (Pussinen et al., 2003; Pussinen et al., 2005).

Segundo duas revisões sistemáticas e meta-análises publicadas, a elevada titulação de anticorpos para bactérias associadas à periodontite pode estar relacionada com o risco aumentado de desenvolver DCV (Meurmam et al., 2003; Mustapha et al., 2007).

Estudos direcionados para titulação sérica de anticorpos relacionados com a DP demonstraram a existência de um aumento da titulação de anticorpos de Aa, especialmente associada à DCC, bem como, uma maior titulação de anticorpos séricos IgA e IgG associados a futuro evento de AVC (Pussinen et al., 2004,2005,2007; Beck et al., 2005; Vilkkuna-Rautiainen et al., 2006).

5. Fatores de risco comuns, modificadores do efeito e relação bidirecional

A associação positiva entre a DP e os eventos CV tem sido posta em causa devido ao fato de alguns fatores de risco tradicionais para as DCV serem comuns aos da DP. Em termos epidemiológicos, esta evidência é designada por “*confounding*”, ocorrendo quando uma variável, denominada por variável de confusão, ou seja um fator de risco comum, está associada à exposição (neste caso DP) e pode simultaneamente ser uma causa independente do resultado (por exemplo evento CV) (Hernan et al., 2002).

A compreensão destes possíveis fatores risco, em todos os pontos relacionados com estudos epidemiológicos, é especialmente importante para evitar incongruências ou

Relação Entre a Doença Periodontal e as Patologias Cardiovasculares

viés, particularmente quanto associação em estudo já é presumidamente fraca (Bahekar et al., 2007).

A título de exemplo, o tabagismo está estabelecido como sendo um fator de risco tanto para DP como para DCV, o que levanta a possibilidade de que o aumento do risco para DCV, frequentemente observado em populações com DP, seja na verdade causado por este (Kebschull M, Demmer RT, Papapanou PN, 2010).

Estudos importantes têm sido realizados nos últimos anos para demonstrar a importância do efeito do tabaco como variável de confusão, particularmente no contexto da infecção periodontal e cancro, mas também nas DCV (Hujoel et al., 2002; Hujoel et al., 2003).

Em resposta a estas questões, a estrutura dos estudos epidemiológicos tem sido melhorado por vários investigadores. Um exemplo são ajustes comuns que incluem estado como não fumador como também o número de anos como fumador e os anos após a cessação. Alternativamente, análises estratificadas conduzidas entre não fumadores permitem assegurar a associação entre os participantes e a eliminação da variável de confusão.

O estudo recentemente apresentado por Andrianakaja et al. (2007) é uma das poucas análises estratificadas no qual a perda de inserção clínica encontrava-se significativamente associada a EAM em não-fumadores (OR 95% CI: 1.40 [1.06 a 1.86]) e fumadores (OR [95% CI]:1.49 [1.26 a 1.77]). Contudo, segundo Hyman et al. (2002) a maioria dos estudos apenas contempla o fato de fumar, não apresentando uma análise estratificada do grau de tabagismo deste modo, no seu estudo, comprovou a associação entre DP e EAM apenas em fumadores. Estes resultados díspares podem ser parcialmente esclarecidos observando as diferenças no planeamento dos estudos, bem como, o tempo que ocorreu desde o EAM e a avaliação periodontal (Dorn et al., 2010).

Em adição a este tipo de análises estratificadas, vários estudos recentes têm reportado, de forma consistente, uma relação positiva entre infecções periodontais e DCV. Como por exemplo, um estudo de caso controlo coreano que reporta um rácio de probabilidade de 3.3 (95% CI: 1.7,6.7) para AVC não fatal entre pacientes que nunca foram fumadores (Sim et al., 2008).

Apesar destes avanços, a validade da evidência relativamente à relação entre a infecção periodontal e DCV continua a ser posta em causa pelo efeito do tabagismo, bem como de outros fatores de risco comuns. Contudo, é clara a preponderância de evidência que suporta uma associação positiva entre as duas patologias, a qual não podendo ser

Relação Entre a Doença Periodontal e as Patologias Cardiovasculares

totalmente elucidada pelo efeito do tabaco, implica necessariamente uma relação independente.

Relativamente a outro fator de risco reconhecido para a DP e DCV, a diabetes mellitus, ainda não foi esclarecido, em estudos de intervenção se a prevenção da DP ou o seu tratamento reduzem a prevalência e mortalidade de DCV em pacientes com diabetes mellitus tipo 1 ou tipo 2, sendo esta também uma variável de confusão (Friedewald et al., 2009).

A inatividade física, história familiar de DCV e de DP, idade avançada, sexo masculino são fatores de risco para aterosclerose e fenómenos CV e são frequentemente encontrados em pacientes com DP podendo também ser considerados variáveis de confusão (Friedewald et al., 2009).

Os fatores de risco desconhecidos assumem igual importância, bem como descobertas recentes na literatura, como por exemplo, a associação de um gene identificado num locus genético comum de suscetibilidade, partilhado pela DCC e a periodontite agressiva, o qual pode ter um papel nas associações observadas (Schaefer et al., 2009). Alguns investigadores colocaram ainda a hipótese da presença de suscetibilidade genética para uma resposta inflamatória aumentada, a qual seria a mediadora da DCC e da DP (Humphrey et al., 2008).

Contudo, ainda não foram realizados estudos de observação suficientes para termos em conta esta possibilidade.

A modificação de efeito, segundo Kebschull M, Demmer RT, Papapanou PN. (2010) é um fenómeno que ocorre quando “dois ou mais fatores de risco modificam o efeito de outro em relação a uma ocorrência ou ao nível de um determinado resultado”. No contexto do tema desta revisão, este fenómeno revela-se como uma situação na qual a influência das infeções periodontais na aterosclerose são tanto mais fortes ou tanto mais fracas mediante diferentes níveis de um fator adicional (como por exemplo idade, tabagismo ou um polimorfismo genético). O papel modificador de efeito é demonstrada no síndrome metabólico (Pereira RM, de Carvalho JF, Bonfa E., 2009) onde o perfil lipídico é modificado, tornando-se disfuncional e pró-aterogénico (Frostegard, 2005) bem como em duas publicações recentes, as quais discutiram este papel de modificação no contexto da infeção periodontal e na sua associação com aterosclerose (Hyman, 2006; Ylostalo e Knuuttila, 2006).

De um ponto de vista estatístico, a avaliação da evidência para o papel modificador do efeito é complexa pois, geralmente, requer amostras mais amplas do que

Relação Entre a Doença Periodontal e as Patologias Cardiovasculares

as análises tradicionais o que torna importante que este subgrupo de análises não seja sobre interpretada na ausência de testes estatísticos formais de interação com valores estatisticamente significativos (Kebschull M, Demmer RT, Papapanou PN, 2010).

Um exemplo de modificação do efeito na relação entre DP e a DCV é a influência da idade. Vários autores procuraram analisar a influência desta variável na associação entre DP e aterosclerose, sendo esta consistentemente mais forte em indivíduos mais jovens (DeStefano et al., 1993). Estudos mais recentes puderam confirmar esta tendência, como os realizados Wu et al. (2000), Joshipura et al. (2003), Grau et al. (2004) e por Jimenez et al. (2009). Neste último, os autores encontraram a evidência de uma forte perda de osso e incidência de doenças cerebrovasculares entre pacientes jovens (< 65 anos). Os resultados destas meta-análises devem ser interpretados com prudência, visto serem estudos de observação podendo a relação estimada divergir das verdadeiras relações subjacentes, bem como, também podem estar sujeitas ao efeito de viés e/ou de variáveis de confusão (Sfyroeras et al., 2012).

A análise de alguns ensaios também referiu o tabagismo (Hyman et al., 2002) e o gênero como tendo ambos um papel modificador do efeito na associação entre estas duas patologias. No entanto, segundo Kebschull M, Demmer RT, Papapanou PN. (2010) ainda não existem estudos demonstrativos de interações estatisticamente significativas entre DP e estes fatores sendo necessária uma pesquisa adicional. Uma questão pertinente, tem sido se as pessoas com elevado risco para DCV como por exemplo HTA ou história desta podem também apresentar um risco aumentado de DP severa. Num estudo epidemiológico realizado na Suécia foi demonstrada uma prevalência superior de HTA em pacientes com DP (Holmlund A, Holm G, Lind L., 2006). Outros estudos demonstraram que, após o ajuste das variáveis de confusão, a HTA era mais prevalente em pacientes com perda de osso severa (Al-Emadi et al, 2006), bem como esta surgia significativamente mais frequentemente em pacientes com DP severa, em comparação com populações com patologia ligeira ou ausente. Conquanto, a HTA ainda não está provada como sendo um fator de risco para DP. Assim, a sua ligação pode estar relacionada com a inflamação sistêmica, evidenciada pelos níveis plasmáticos aumentados de PCR, presentes em pacientes com pré ou com HTA estabelecida, bem como em pacientes com DP (Sessu et al., 2003).

Outros autores (Al-Zahrani MS, Bissada NF, Borawskit EA.,2003; Genko et al., 2005; Sarlati et al., 2008) demonstraram ainda uma ligação entre obesidade e DP, sendo a sua incidência superior em populações obesas. O aumento do TNF- α presente na

Relação Entre a Doença Periodontal e as Patologias Cardiovasculares

inflamação sistêmica, está associado tanto à obesidade como à DP, podendo a obesidade ser uma possível explicação para a ligação entre estas duas condições.

Um estudo realizado por Slade et al. (2003) demonstrou que a DP e a obesidade estavam ambas associadas com o aumento do PCR sérico de alta sensibilidade, observando-se uma interação significativa entre estes dois estados e os níveis séricos de PCR de alta sensibilidade.

De acordo com uma publicação recente realizado por D'Aiuto et al. (2008), no qual se analisou a relação individual de cada elemento do estudo, com síndrome metabólico e com o diagnóstico de periodontite severa e moderada, o único fator que apresentou uma associação estatisticamente significativa foi o nível de glicose.

O metabolismo lipídico, como já foi referido, pode ser alterado pela inflamação crônica local e sistêmica aguda as quais envolvem concentrações plasmáticas desreguladas de citocinas e hormonas. As principais características deste estado catabólico são: oxidação lipídica, elevada quantidade de ácidos gordos livre, de triglicéridos e de LDL colesterol (LDL-C) (Fentoglu O, Bozkurt FY., 2008).

Em indivíduos com DP foram detetados níveis séricos elevados de colesterol total, LDL-C e de triglicéridos. A corroborar com estas observações, pacientes com hiperlipidémia apresentavam uma percentagem mais elevada de locais com profundidade de sondagem superior a 3.5 mm, em comparação com indivíduos com uma condição metabólico normal (Noack et al., 2000).

Um aumento da produção de citocinas, como TNF- α e IL-1 β , ocorre em resposta à exposição sistêmica por lipopolissacárido (LPS) produzido pelos microrganismos Gram (-). Estas citocinas exercem efeito no metabolismo lipídico conduzindo à produção de outras citocinas e alterando a hemodinâmica de vários tecidos envolvidos neste mesmo fenómeno (Fentoglu O, Bozkurt FY., 2008). Assim, qualquer condição inflamatória, como é o caso da DP, que leve ao aumento da produção destas citocinas tem um potencial de causar hiperlipidémia (Fried SK, Zechner R., 1989; Lanza-Jacoby S, Tabares A., 1990).

O TNF induz um rápido aumento dos triglicéridos séricos, lipoproteínas de muito baixa densidade (VLDL) e de colesterol embora esse mecanismo ainda não esteja muito bem esclarecido (Fentoglu O, Bozkurt F., 2008).

LPS bacteriano causa dano generalizado no endotélio sendo mais severo e persistente num estado hipercolesterolémico.

Relação Entre a Doença Periodontal e as Patologias Cardiovasculares

Os ácidos gordos possuem a capacidade de modular a produção de citocinas inflamatórias e de interagir diretamente com a membrana celular dos macrófagos, interferir com os seus recetores de membrana e sistemas enzimáticos, alterando a sua expressão genética, bem como de citocinas pró inflamatórias como TNF- α e IL-1 β já referidos (Doxey DL, Ng MC, Dill RE, Iacopino AM., 1995; Chu et al., 1999). Uma dieta rica neste tipo de lípidos tem a capacidade de reduzir a resposta pró inflamatória induzida pelas citocinas IL-1 e pelo TNF bem como de modular a atividade das células NK (natural killer). Os lípidos séricos têm ainda a capacidade de aumentar produção de leucócitos polimorfonucleares (PMN), de citocinas pró-inflamatórias e inibir a produção de fatores de crescimento, pelos macrófagos, prejudicando o processo de cicatrização (Fentoglu O, Bozkurt F., 2008).

As alterações no fenótipo das células imunitárias causadas pelos lípidos séricos bem como o aumento das citocinas pró-inflamatórias séricas devido à infeção crónica causada pelas bactérias Gram (-) presentes na DP permitem o desenvolvimento de evidência científica que suporte uma relação bidirecional (Fentoglu O, Bozkurt F., 2008).

A hiperlipidémia decorrente de uma dieta rica em ácidos-gordos, ou de patologias metabólicas como diabetes mellitus tipo 2, tem um efeito de desregulação das células do sistema imunitário, bem como no fenómeno de cicatrização, resultando num aumento da suscetibilidade para DP e outras infeções. Para que estes eventos possam ocorrer é necessário um limiar de lípidos circulatórios característico para cada indivíduo a partir do qual surge um desequilíbrio na mucosa gengival ou em outro local (Iacopino AM, Cutler CW., 2000).

O papel protetor dos PMNs na resposta inicial à infeção periodontal está amplamente descrito, sendo que em pacientes com deficiências na sua função ou número apresentam DP mais aguda ou severa. Deste modo, tendo a carga lipídica a capacidade de alterar a sua função podem ter um papel na patogénese da DP (Cutler et al., 1994).

Segundo outros estudos, a hiperlipidémia é reconhecida como sendo uma causa de hiperatividade das células brancas sanguíneas o que conduz ao aumento de radicais livres de oxigénio, os quais estão frequentemente associados à progressão da DP em adultos (Fentoglu O, Bozkurt FY., 2008).

Contudo, a associação entre níveis de lípidos plasmáticos e a severidade da DP é controversa. Alguns autores defendem uma correlação entre DP e os níveis de colesterol

Relação Entre a Doença Periodontal e as Patologias Cardiovasculares

(Buhlin et al., 2003) enquanto outros apresentam uma associação significativa direta entre os níveis de triglicéridos e a DP (Morita et al., 2004).

Pussinen et al. (2008) num estudo com pacientes sistemicamente saudáveis com DP, concluiu que a DP está associada à ativação de macrófagos via aumento da concentração de LPS. Adicionalmente, ocorre um aumento significativo no rácio HDL/LDL após o tratamento. Já em outro estudo, o autor sugere que DP diminui a capacidade anti-aterogénica do HDL e aumenta o risco de DCC (Pussinen et al, 2004).

A relação entre DP e a hiperlipidémia fornece um exemplo de uma doença sistémica que predispõe a infeção oral, a qual, quando estabelecida exacerba, por seu lado, a doença sistémica (Fentoglu O, Bozkurt F., 2008).

Contudo, ainda não é bem claro se a associação entre DP e o comprometimento do metabolismo lipídico resulta de uma relação causa-efeito, ou seja, se a periodontite induz elevados níveis séricos de lípidos ou se os elevados níveis destes são fatores predisponentes para DP. A associação entre estes dois fenómenos continua a ser amplamente discutida na literatura periodontal.

6. Parâmetros bioquímicos e auxiliares de diagnóstico

No âmbito do exame do grau de estenose das artérias coronárias uma das técnicas com maior fiabilidade é a angiografia. No entanto, apenas algumas pesquisas investigaram a associação entre DAC, definida angiograficamente, e a DP (Mattila et al. 1993; Malthaner et al. 2002; Briggs et al. 2006; Amabile et al. 2008) visto ser um método mais dispendioso e moroso, bem como, um meio invasivo (Buhlin et al., 2011).

A espessura da camada íntima média (EIM) das paredes carotídeas, medida através ultrassom *B-mode*, é um índice válido para a quantificação da placa de ateroma, sendo um marcador aceite para aterosclerose subclínica e estando significativamente associada a DCC, tanto prevalente como incidente, bem como AVC incidente (Burk et al., 1995; Friedewald et al., 2009). A EIM foi também demonstrada como estando relacionada com outros eventos CV, nomeadamente com o aumento do risco de desenvolver EAM em pacientes sem história de DCV (Howell et al., 2001).

Num estudo transversal realizado por Beck et al. (2001), os autores demonstraram que indivíduos com DP severa apresentavam OR 1.3 vezes superiores de ter um estreitamento das paredes arteriais carotídeas (≥ 1 mm) comparando com indivíduos com doença menos severa, após o ajuste dos fatores de risco tradicionais

Relação Entre a Doença Periodontal e as Patologias Cardiovasculares

para aterosclerose. Os mesmos resultados foram obtidos num estudo realizado por Mattila et al. (1993).

Apesar da sua utilidade, a determinação da EIM não é considerada uma medida ideal do risco de rutura da placa de ateroma, principal causa de eventos CV.

Ravon et al. (2003) realizou um estudo no qual investigou possibilidade de identificar calcificação das artérias carótidas através da radiografia panorâmica, sendo estas observadas como uma massa nodular radiopaca adjacente às vértebras cervicais no espaço intervertebral, ou a baixo deste, entre as vértebras C3 e C4 (Friedlander 1995; Freymiller et al. 2000; Friedlander & Maeder, 2000). Contudo, outros autores advogam que este método requer um exame mais calibrado, bem como estudos futuros (Almog et al. 2000).

A ultrassonografia Duplex (UD) é o método não invasivo mais frequentemente utilizado para aceder à estenose da artéria carótida fornecendo também informação sobre a velocidade do fluxo sanguíneo (Ravon et al., 2003).

Segundo Ravon et al (2003), os indivíduos com leitura positiva nas UD da artéria carótida direita e/ ou esquerda são detetados de forma precisa por meio da radiografia panorâmica convencional. Um estudo transversal recente, realizado por Tiller et al. (2011) chegou às mesmas conclusões.

Os resultados presentes neste último estudo devem ser confirmados numa população mais ampla, podendo, deste modo, as alterações observadas nas radiografias panorâmicas ser úteis para o diagnóstico precoce de DCV (Tiller et al., 2011).

Os marcadores biológicos da inflamação sistémica estão também ligados aos eventos CV como é o caso dos níveis séricos de PCR de alta sensibilidade. A PCR tem sido provada como sendo útil na monitorização da progressão da doença ou na eficácia do tratamento de doenças que desencadeiam uma resposta inflamatória sistémica (Persson & Persson, 2008). A avaliação dos seus níveis séricos tem sido ainda proposta como sendo um marcador para DCV, inclusivamente como sendo o mais fidedigno na previsão de futuros eventos CV (Ridker et al., 2009).

Dados epidemiológicos de 40000 indivíduos demonstraram que diferentes níveis de PCR séricos permitem prever o risco para futuros eventos cardiovasculares em pacientes saudáveis, deste modo, segundo a classificação definida pelo *Center for Diseases Control and Prevention and the American Heart Association* (Pearson et al., 2003), indivíduos com concentração de PCR <1 mg/l são considerados como tendo baixo risco, enquanto aqueles com concentrações entre 1-3 mg/l são considerados com

Relação Entre a Doença Periodontal e as Patologias Cardiovasculares

médio risco e aqueles com valores >3 mg/l apresentam elevado risco para futuras manifestações de DCV (D'Aiuto F, Ready D, Tonetti MS, 2004).

De acordo com outros autores, níveis elevados de PCR (>2.1 mg/l) estão associados a uma incidência superior de acontecimentos trombóticos agudos, incluindo AVC e EAM (Ridker et al. 1997, 2002). Níveis da proteína >2.1 mg/l, em pacientes saudáveis, podem ainda estar associados a um estado pró-coagulado podendo servir como marcadores para o aumento do risco para DCV a longo-prazo (Blake & Ridker 2002, 2003).

No entanto, deve ser tido em conta que o PCR é um marcador não específico da resposta de fase-aguda, ou seja, vários estímulos, como infeções crónicas desconhecidas ou condições inflamatórias como tabagismo, obesidade e trauma podem também levar ao aumento de PCR (Blake & Ridker 2001; Blake et al. 2003; Florez et al. 2006).

A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória secretada com a função de estimular a resposta imune ao dano nos tecidos podendo, a avaliação dos seus níveis, representar um marcador de risco potencial para futura DCV (Giannessi et al., 2007; Woodward et al., 2007). Vários estudos sugerem ainda que pacientes com DP não tratada apresentam níveis mais elevados de IL-6 (Loos et al., 2000; Ide et al., 2004; Pussinen et al., 2007). A relação entre os níveis séricos desta citocina e os eventos CV tem sido discutida, no entanto ainda não existem estudos disponíveis, com evidência suficiente, que avaliem o efeito adicional da DP nos níveis IL-6 em indivíduos com alguma patologia CV previamente diagnosticada (Sukhija et al., 2007).

A DP está relacionada com a contagem de células brancas sanguíneas (CBS), (Taylor et al., 2006; Nibali et al., 2007) (Loos et al., 2000; Christian et al., 2002; Montebgnoli et al., 2005). Vários estudos de intervenção demonstram que após o tratamento de pacientes com DP agressiva verifica-se uma diminuição significativa na sua contagem. Os resultados dos estudos sugerem ainda que pacientes com SCA apresentam contagem elevada de CBS o que pode representar um preditor independente de disfunção sistólica no ventrículo esquerdo após um evento de SCA (Aggelopoulos et al., 2009). De acordo com Renvert et al. (2010) o SCA recorrente pode ser, inclusivamente, previsto através da contagem de CBS, bem como através do diagnóstico periodontal.

A lipoproteína plasmática associada à fosfolipase A2 (Lp-PLA₂) está envolvida na degradação do mediador fosfolípido do fator ativador das plaquetas (PAF), potente mediador da inflamação, tendo sido provado que a sua atividade sérica é um fator de

Relação Entre a Doença Periodontal e as Patologias Cardiovasculares

risco independente das DCV (Losche et al., 2005). Deste modo, a medição da concentração plasmática de lípidos e a atividade plasmática desta enzima, complementada com a medição dos níveis de PCR podem permitir a identificação de indivíduos com risco elevado de desenvolver DCV (Ballantyne et al., 2004).

No futuro, os marcadores genéticos predizem vir a representar ferramentas úteis para aceder à associação, e aumento do risco, entre DP e DCV (Loos et al., 2005). Segundo Schaefer et al. (2009) a associação entre DP e DCC poderá ser parcialmente de causa genética, estando estas duas entidades patológicas geneticamente relacionadas através de, pelo menos, um locus próximo dos genes CDKN2A e CDKN2B, o qual não se encontra modificado por variáveis de confusão. Esta região genética é considerada, até à data do estudo, um locus de suscetibilidade para DCC, estando igualmente associada ao aumento do risco de desenvolver periodontite agressiva.

Assim sendo, torna-se possível utilizar um conjunto de meios distintos com o objetivo de compreender o que conduz às DCV, embora ainda não tenham sido estabelecidas medidas preditivas concretas. É necessário definir um conjunto de técnicas para alcançarmos estes objetivos, visto nenhum destes meios, por si só, ter esta finalidade (Bouchard et al., 2010).

7. Efeitos do tratamento periodontal na patologia cardiovascular

Os efeitos do tratamento periodontal na resposta inflamatória sistémica são especialmente controversos tendo sido sugerido que a alta variabilidade de padrões individuais de secreção de citocinas inflamatórias poderá estar associada a polimorfismos genéticos que regulam a produção de IL-1 (Berger et al., 2002; D'Aiuto F, Ready D, Donetti MS, 2004) podendo estes estar relacionados não só com a DP, como também com EAM, AVC e com elevados níveis de PCR e fibrinogénio (Danesh et al., 1998).

O trauma dos tecidos periodontais causado pelo tratamento periodontal (TP) mecânico, como é o caso do alisamento radicular (AR), origina uma bacterémia consequente da inoculação massiva de bactérias em conjunto com a instrumentação mecânica. Esta bacterémia conduz a uma resposta inflamatória sistémica, traduzida pelo aumento dos níveis de mediadores inflamatórios, como TNF- α , PCR e IL-6 e de outros fatores imediatamente após a intervenção (D'Aiuto et al., 2004). O aumento é ainda

Relação Entre a Doença Periodontal e as Patologias Cardiovasculares

mais notório em casos de periodontite generalizada visto existirem, nestes casos, um maior número de localizações afetadas pela DP (Losche et al., 2005).

Porém, estes resultados são transitórios verificando-se uma diminuição destes marcadores inflamatórios 6 meses após o tratamento convencional nomeadamente os níveis de IL-6 (diminuição média de 0.2 mg/L, 95 % CI 0.1-0.4 mg/L) e de PCR (diminuição média de 0.5 mg/L, 95% CI 0.4-0.7) tendo os níveis de IL-6 diminuído logo após 2 meses (D'Aiuto et al., 2004).

Deste modo, o TP tem como efeitos locais a redução da inflamação tecidual, bem como a concentração de citocinas incluindo a MMP-9, MMP-8, inibidor tecidual das metaloproteínases (TIMP)-2 e mieloperoxidase. Já a nível sistémico, causa a diminuição da concentração de marcadores inflamatórios como a PCR, TNF- α , E-selectina, IL-18 e o interferão- γ , os quais foram também detetados em pacientes com DCV (Huck et al., 2011).

Segundo um artigo de revisão apresentado por Scannapieco et al. (2010) relativo aos efeitos do tratamento periodontal na redução do risco de desenvolver doenças sistémicas, nomeadamente DCV, a maioria dos estudos selecionados demonstram uma redução nos marcadores da atividade de aterosclerose após o TP (D'Aiuto et al., 2004; Mercanoglu et al., 2004; D'Aiuto et al., 2005; Tonetti et al., 2007), contudo, outros estudos contrariam essa mesma hipótese (Ide et al., 2003).

D'Aiuto et al. (2004) através de um estudo prospetivo de intervenção num período de 6 meses verificou uma fraca evidência de que a diminuição dos níveis da PCR, em parte da população em estudo com piores resultados clínicos, após o tratamento periodontal, comprovando a importância da realização do tratamento periodontal para a diminuição dos níveis deste marcador sistémico (D'Aiuto F, Ready D, Donetti M., 2004).

Na revisão sistemática realizada por Parakevas et al. (2008), de quatro estudos longitudinais de TP (D'Aiuto et al., 2005b; Seinost et al., 2005; D'Aiuto et al., 2006; Tonetti et al., 2007), no sentido de avaliar os efeitos do TP (com ou sem antibióticos locais ou sistémicos) nos níveis séricos da PCR, o autor concluiu existir uma evidência modesta na redução desta proteína induzida pelo TP (diferença média ponderada de 0.50 mg/L (95% CI 0.08-0.93) (Kebschull M, Demmer RT, Papapanou PN., 2010).

Segundo Offenbacher et al. (2009), enquanto o efeito do tratamento periodontal na diminuição da PCR pode ser demonstrado num ensaio clínico bem controlado, este

Relação Entre a Doença Periodontal e as Patologias Cardiovasculares

resultado já não é tão claro caso o tratamento seja realizado num ambiente comunitário, visto a DP ser apenas uma das potenciais geradoras da resposta de fase aguda.

Estes dados sugerem ainda que a TP pode reduzir os níveis de PCR de alta sensibilidade entre pacientes cardiovasculares não obesos se os seus níveis forem >3 mg/l ou podendo também prevenir a passagem para valores >3 mg/l em pacientes com uma valor intermédio entre 1 a 3mg/l. A obesidade atua como um fator de aumento dos níveis de PCR séricos de alta sensibilidade e parece ainda anular os efeitos do tratamento periodontal na redução destes mesmos níveis (Offenbacher et al., 2009).

Num outro estudo realizado por D'Aiuto et al. (2006) os autores comparam os efeitos de dois tipos de TP, o tratamento periodontal *standart* e o tratamento periodontal intensivo, sendo que no segundo utilizou-se um antibiótico local, neste caso minociclina (tetraciclina), procurando avaliar a sua influência na diminuição dos marcadores da inflamação, nos lípidos séricos e na pressão sanguínea (PS) sistólica.

Segundo estes mesmos autores, os níveis de PCR e de IL-6 apresentaram uma diminuição superior nos indivíduos sujeitos ao TP intensivo (D'Aiuto et al., 2006).

A contagem de CBS é considerada um marcador bruto da inflamação sistémica. Neste estudo, independentemente do TP efetuado, os pacientes apresentaram uma redução significativa destas após 1 mês de tratamento, perdurando esse mesmo efeito após 6 meses (D'Aiuto et al., 2006).

Associada à diminuição dos marcadores inflamatórios, com o tratamento mecânico, também se verificou uma redução do colesterol LDL total, superlativando o efeito potencial da inflamação sistémica, presente na DP, no metabolismo lipídico. Os marcadores lipídicos, como é o caso do colesterol HDL têm demonstrado uma importância crucial na previsão do risco individual para eventos CV, contudo alterações nestes também foram associadas a infeções crónicas e agudas. Deste modo, a hipótese colocada de que DP seria uma condição capaz de desencadear alterações nos níveis lipídicos pode ser verdadeira ou confundida por outros fatores como sejam a dieta, tabaco e a idade, devendo ser futuramente analisados através de ensaios clínicos a longa escala (D'Aiuto et al., 2006).

Lösche et al. (2005) num estudo no qual quantificaram atividade plasmática da enzima Lp-PLA₂ em pacientes com DP, de moderada a severa, durante um período de 3 meses anteriormente, e após o tratamento periodontal local, constatou uma redução significativa da sua atividade enzimática em cerca de 10%, contudo, o tratamento não

Relação Entre a Doença Periodontal e as Patologias Cardiovasculares

diminuiu significativamente os níveis plasmáticos de diferentes frações lipídicas, ao contrário de outros estudos como o realizado por Pussinen et al. (2003).

Após 2 meses, em ambos os tratamentos verificou-se uma diminuição na PS sistólica, em simultâneo com a redução da hemorragia gengival (D'Aiuto et al., 2006). Poucos estudos têm procurado elucidar a relação entre PS e a DP, sendo a massa ventricular esquerda de pacientes com hipertensão e PS sistólica elevada, diretamente associados à severidade da DP (Taguchi et al., 2004). Conquanto, os mecanismos responsáveis por esta associação permanecem por esclarecer sendo necessárias mais investigações para determinar se o aumento de citocinas na inflamação crónica representa uma causa ou uma consequência do aumento da PS sistólica (D'Aiuto et al., 2006).

Em relação à comparação dos resultados relativamente à redução dos marcadores examinados, o TP *standart* mecânico sem antibióticos demonstrou ser tão efetivo quanto o TP intensivo, embora, no primeiro os marcadores tenham reduzido os seus valores após 6 meses, enquanto no segundo após 2 meses de tratamento (D'Aiuto et al., 2006).

As tetraciclinas apresentam um efeito anti-inflamatório, deste modo, este estudo não permitiu elucidar se os resultados benéficos da sua utilização são consequência das suas propriedades anti-bacterianas ou anti-inflamatórias.

Na tentativa de verificar os efeitos da TP no endotélio vascular, o estudo realizado por Tonetti et al. (2007) concluiu que o TP, sem a utilização de medicação sistémica e recorrendo à utilização de antibiótico local, resultou no desencadear de uma resposta inflamatória sistémica aguda e no comprometimento da função endotelial de forma transitória. Após 6 meses, o grupo em tratamento apresentava menores índices de severidade da doença e uma melhoria significativa da função endotelial. Deste modo, a eliminação da carga bacteriana e a diminuição das citocinas pró-inflamatórias pode melhorar a função vascular 6 meses após o tratamento (Huck et al., 2011).

Os níveis de PCR e a contagem de neutrófilos diminuíram após estes 6 meses em ambos os tipos de tratamento, mas este efeito não foi associado às diferenças na medição da vasodilatação da artéria braquial, entre estes 2 grupos. Estes resultados podem ser esclarecidos pelo fato de os efeitos a longo prazo serem independentes da resposta inflamatória sistémica ou pelas alterações dos níveis de PCR séricos poderem não traduzir adequadamente as vias inflamatórias (Tonetti et al., 2007).

Relação Entre a Doença Periodontal e as Patologias Cardiovasculares

Sendo a população estudada, neste caso, pacientes com DP severa, sem doença sistêmica, mas com elevado risco para desenvolver eventos CV, estas evidências podem explicar os níveis elevados de PCR base, bem como no final dos 6 meses de estudo (Tonetti et al., 2007).

Piconi et al. (2009) adiciona ainda que se existe uma relação direta entre a DP e o aumento EIM da carótida, deste modo, uma redução das bactérias orais e o TP também deveria ter um efeito direto nesta. De acordo com os resultados obtidos através de *echo-Doppler*, presentes no seu estudo, os efeitos imunológicos obtidos com a TP estão associados a uma diminuição da EIM da artéria carótida 12 meses após o tratamento.

No estudo realizado por Mercanoglu et al. (2004), após o tratamento periodontal de pacientes com periodontite crônica, a dilatação da artéria braquial melhorou significativamente atingindo níveis semelhantes aos do grupo de controle, constituído por pacientes saudáveis.

Contudo, são necessários mais estudos para determinar se o TP da DP severa pode contribuir para a prevenção da aterosclerose e de eventos CV, bem como esclarecer o mecanismo através do qual a DP afeta, por si só, a função endotelial (Tonetti et al., 2007).

Outros ensaios demonstraram ainda que o TP numa única sessão parece ter melhores resultados do que o TP por quadrante, especialmente quanto aos níveis de IL-6 e de trombomodulina (Ushida et al., 2008).

Papapanou et al. (2007) procurou ainda avaliar possíveis alterações causadas pela TP na expressão de genes de monócitos sanguíneos periféricos, tendo observado que a terapia resultava numa regulação significativamente distinta de múltiplos genes compatíveis com a promoção de um fenótipo anti-aterogénico.

Contudo, o verdadeiro impacto do TP nos eventos CV permanece por esclarecer (Lam et al., 2010).

Existe apenas um estudo multicêntrico que examinou os efeitos do TP na prevenção eventos CV recorrentes. Este estudo designado por Periodontite e Eventos Vasculares (PAVE) randomizou pacientes com DP e com história de DCV. De acordo com os resultados obtidos, a TP pode não induzir mais eventos adversos do que seria esperado numa comunidade durante um período de *follow-up* de 25 meses. Os eventos CV ocorreram com a mesma frequência tanto na comunidade de controle, como no grupo sujeito a tratamento, deste modo, a TP não cirúrgico em pacientes com risco

Relação Entre a Doença Periodontal e as Patologias Cardiovasculares

cardiovascular é seguro, não induzindo novos eventos CV (Beck et al., 2008). No entanto, o TP resultou numa melhoria bastante limitada do estado periodontal após 6 meses, não sendo estes efeitos positivos e sustentados após um *follow-up* de 1 ano (Beck et al., 2008; Offenbacher et al., 2009).

Segundo um estudo longitudinal realizado por Piconi et al. (2009), o efeito da TP é limitado no tempo, assim sendo, o índice de placa clínico, os marcadores imunológicos e bioquímicos (como PCR e o fibrinogénio) tendem a aumentar 12 meses após o tratamento, mesmo perante uma carga bacteriana significativamente reduzida. Estes resultados indicam que a carga mínima bacteriana é suficiente para desencadear uma reação imunológica. Uma outra hipótese tem em conta o fato dos anticorpos atuarem diretamente nos antígenos bacterianos podendo controlar a acumulação bacteriana, mas causando, em simultâneo, reação cruzada com os antígenos expressos no endotélio vascular, podendo ser estes os responsáveis pelo dano deste último.

A maioria das publicações mais recentes apresenta populações em estudo com número reduzido, entre 30 a 65 pacientes, com a exceção apenas do estudo realizado por Tonetti et al. (2007), com 120 pacientes e o estudo realizado por Offenbacher et al. (2009) com 303 pacientes.

Até à data, desconhece-se a existência de estudos que demonstrem que o tratamento das patologias CV tem influência na saúde periodontal, o que poderia ser posto em causa, tendo em conta a hipótese de relação bidirecional entre as duas patologias.

Para a compreensão do valor destas intervenções no TP e na prevenção das doenças sistémicas, são necessárias investigações adicionais, nomeadamente acerca fenómenos CV (Scannapieco et al., 2010).

Do ponto de vista clínico, continua a não existir evidência suficiente que suporte a prevenção da DCV através da prevenção da DP ou intervenção terapêutica.

8. Discussão

De acordo com o documento elaborado pelo *European Workshop in periodontal health and cardiovascular disease consensus* (Bouchard et al., 2010), existem duas questões importantes respeitantes a esta associação ainda por elucidar de modo a podermos esclarecer qual o mecanismo concretamente responsável por esta relação. Em primeiro lugar, compreender se a exposição à DP está relacionada com a progressão da

Relação Entre a Doença Periodontal e as Patologias Cardiovasculares

aterosclerose e, em segundo lugar, se estará ou não relacionada com a ativação de placas de ateroma, mantendo apenas um processo iniciado previamente por outro trauma.

Várias teorias foram propostas para procurar elucidar a possível relação causal, entre as quais a teoria infecciosa, teoria inflamatória e teoria imunológica (Huck et al., 2011).

Segundo Bouchard et al. (2010), tendo em conta a importância da infecção direta vs inflamação sistémica tanto na DP como nas DCV, a inflamação sistémica parece ser, hoje em dia, o mecanismo mais estudado e aceite para a ligação etiopatogénica entre a formação da placa de ateroma e a inflamação crónica proveniente da DP e consequente estimulação da coagulação e remodelação dos tecidos considerados (Mayr et al., 1999; Friedewald et al., 2009).

A principal questão, posta em causa, coloca-se sobre se a inflamação local dos tecidos periodontais ser ou não suficiente para causar inflamação sistémica, ou se também não será necessária a invasão sistémica por parte das bactérias ou dos seus produtos (Bouchard et al., 2010).

Segundo Piconi et al. (2009) ainda não está bem esclarecido se a inflamação endotelial é diretamente causada pela infecção do endotélio pelos patógenos orais ou se resulta antes da resposta imune a esses mesmos patógenos.

Persiste, ainda, uma outra via de ligação possível entre estas duas patologias a qual consiste na modificação do efeito de fatores de risco para as DCV tornando-se importante investigar, mais amplamente, o perfil dos fatores de risco, bem como, se pode ou não ser modificado em pacientes com DP (Friedewald et al., 2009).

A dificuldade acrescida em alcançar um consenso quanto à relação concreta entre estas duas patologias é notória nos estudos realizados nas últimas décadas variando desde a ausência de qualquer relação, até conexões causais fortes entre as duas condições patológicas. Consequentemente, os resultados obtidos a partir das meta-análises publicadas, até à data, devem ser interpretados com precaução especialmente devido à heterogeneidade dos estudos incluídos (Friedewald et al., 2009; Buhlin et al., 2011; Sfyroeras et al., 2012). De salientar a diversidade das populações estudadas em relação à idade, etnia, dieta alimentar, área geográfica e nível socioeconómico não permitindo generalizar os resultados obtidos (Thomopoulos et al., 2011).

Segundo Thomopoulos et al. (2011) a associação entre a DP e a DAC é modulada pela metodologia dos próprios estudos, conduzindo a diferentes expressões da DP. Estas, variam desde medidas clínicas, medições radiográficas, titulação de

Relação Entre a Doença Periodontal e as Patologias Cardiovasculares

anticorpos, perda de dentes ou questionários de auto relato. Diversas pesquisas, na procura de associação, foram mesmo realizadas sem confirmação médica prévia, não só do estado clínico periodontal, bem como CV, sendo estas patologias auto relatadas e não objetivamente quantificadas (Renvert et al., 2010).

A corroborar estas evidências Friedewald, Kornman e Beck et al. (2009), consideram que as principais razões para a diversidade dos resultados são sobretudo as diferentes medições e definições de DP, bem como a presença de variações nas populações observadas.

Outro fator a ter em conta é a dificuldade de ajuste dos fatores de risco comuns entre as duas patologias tornando o ajuste estatístico para todos estes particularmente difícil, bem como, os efeitos das variáveis de confusão difíceis de eliminar (Thomopoulos et al., 2011).

A acrescentar à controvérsia já evidente, nos ensaios apenas baseados em medidas clínicas de quantificação da DP, ou seja da exposição (como por exemplo profundidade de sondagem, hemorragia à sondagem e nível clínico de inserção) a relação surge com baixa força de evidência, como é caso do estudo apresentado por Beck et al. (2005) o qual diagnosticou a DP através da profundidade de sondagem e do nível de inserção não encontrando uma associação significativa entre DP e as DCV.

A contrastar, em estudos baseados em medições não clínicas, como a resposta sistémica aos anticorpos, marcadores biológicos de exposição bacteriana sistémica, ou na medição da EIM da artéria carótida, apresentaram uma relação mais forte (Howell et al., 2001). Alguns exemplos são os estudos realizados por Meurman et al. (2003), Persson et al. (2003), Rech et al. (2007), os quais recorreram à perda de osso alveolar, expressão cumulativa da DP crónica, em vez da expressão temporal da inflamação, como são os critérios clínicos anteriormente referidos, apresentando deste modo OR superiores entre DP e DCV (Persson & Persson, 2008).

Para Fisher et al. (2010) a maior limitação no esclarecimento do papel causal entre a DP e as DCV é o próprio *design* dos estudos transversais, nos quais as revisões sistemáticas e meta-análises são baseadas, carecendo dados provenientes de estudos prospetivos, como ensaios clínicos randomizados, sem os quais não poderemos chegar a conclusões fidedignas (Buhlin et al., 2011).

Uma outra limitação no *design* dos estudos realizados é o período de tempo do ensaio clínico necessário para podermos avaliar a influência da DP na recorrência de eventos CV, visto serem em média necessários 6 a 10 anos para ocorrerem este tipo de

Relação Entre a Doença Periodontal e as Patologias Cardiovasculares

manifestações (Bouchard et al., 2010). O estudo de Don et al. (2010) foi o primeiro estudo prospectivo populacional no qual procurou relacionar a DP com a recorrência de eventos CV em pacientes que sofreram de EAM, no entanto, o número de recorrências revelou-se limitado não permitindo uma análise detalhada, particularmente no que diz respeito aos possíveis efeitos diferenciais, por parte da DP, em situações fatais e não-fatais CV (Dorn et al., 2010).

Em diversos estudos realizados até á data, os pacientes foram examinados logo após o episódio coronário agudo, não podendo a relação inversa ser totalmente excluída, ou seja, não permite pôr de parte o fato de a saúde periodontal poder ser influenciada pela patologia CV (Thomopoulos et al., 2011).

Um outro aspeto que pode influenciar os resultados, conduzindo a uma associação enganadora entre DP e DCV, é a inclusão de pacientes edêntulos no grupo de controlo, ou seja sem história de DP (Mustapha et al., 2007).

A corroborar estas evidências, no estudo realizado pela INVEST (*The Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study*) (Desvarieux et al., 2003) foi comprovada a existência de uma correlação entre DP crónica e a presença de placa na artéria carótida, sendo que em pacientes com maior número de dentes perdidos verifica-se uma maior prevalência de cerca de 60% de placa de ateroma visto os dentes perdidos apresentarem história passada de DP. Assim sendo, os dentes perdidos devem ser considerados como um sinal de DP passada ou como o estado final desta última como é sugerido pelos autores Desvarieux et al. (2003) e Holmlund et al. (2006).

Outro estudo investigou a eliminação por completo de todas as infeções dentárias potenciais através da exodontia de todos esses dentes, não verificando a redução do risco de AVC, em comparação com indivíduos com DP diagnosticada (Hujuel et al., 2001).

O esclarecimento concreto da relação entre DP e DCV assume especial importância pois, dependendo das vias que conduzem à doença resultam diferentes consequências, o que conduz a uma terapia preventiva ou terapêutica diferente. Se as bactérias ou os seus produtos causam a inflamação sistémica a terapia deveria ser antibacteriana, por outro lado, se a inflamação local nos tecidos é a responsável pelo efeito sistémico, a estratégia deveria ser anti-inflamatória (Bouchard et al., 2010).

A associação etiológica permanece por determinar, existindo uma relação causal provável, contudo, a maioria dos estudos carecem na determinação de medidas específicas da exposição em causa, ou seja DP. A evidência fisiopatológica sugere que a

Relação Entre a Doença Periodontal e as Patologias Cardiovasculares

bacterémia acompanhada pela reação inflamatória sistêmica periódica pode em conjunto interferir nas propriedades vasculares deixando o sistema cardiovascular mais suscetível. Conquanto, vários passos fisiopatológicos na associação potencial entre as duas patologias devem ser clarificados (Thomopoulos et al., 2011).

9. Conclusão

Com a realização desta revisão bibliográfica podemos concluir, a partir da investigação epidemiológica realizada até à data, que de fato existe uma associação entre DP e DCV, sendo esta complexa e resultante de grande número de fatores. Esta relação, ainda que moderada, é significativa continuando a ser alvo de controvérsia nas últimas décadas.

Fruto dos estudos elaborados nos últimos anos é de salientar a proposta de três teorias para procurar esclarecer a sua relação fisiopatológica. A teoria inflamatória parece ser o mecanismo mais bem estudado e aceite, apresentando maior força de evidência científica, podendo explicar a ligação entre a etiologia de formação da placa de ateroma e a inflamação crónica proveniente da DP.

Quanto aos efeitos da TP, esta pode resultar na recuperação da função endotelial das paredes dos vasos CV, bem como, na diminuição, a curto-prazo, dos níveis séricos de marcadores sistémicos associados ao risco de eventos CV, embora os efeitos a longo-prazo ainda sejam desconhecidos. Estes efeitos são especialmente difíceis de demonstrar tendo em visto não ser ético manter pacientes sem tratamento durante um longo período de tempo.

Tendo em conta os resultados das revisões sistemáticas e meta-análises analisadas, podemos concluir que a associação entre as DCV e a exposição a marcadores bacterianos sistémicos provenientes da DP é mais forte do que a relação com DP definida por critérios clínicos. No entanto, independentemente do tipo de definições e de medições da DP e das DCV utilizadas, todas as revisões sistemáticas alcançaram resultados positivos o que fortalece a aparente fraca associação.

Os dados recolhidos nesta pesquisa não permitem concluir se a DP pode ocorrer em simultâneo com alguma forma de DCV ou se representa uma manifestação oral da mesma doença, continuando por esclarecer a possível relação bidirecional.

Dentro das limitações nos estudos sobre este tema, o próprio termo “DCV”, pode ser considerado um termo muito amplo denotando-se a necessidade de estudos que

Relação Entre a Doença Periodontal e as Patologias Cardiovasculares

investiguem de forma mais rigorosa a existência ou não de uma patologia CV específica que possa estar diretamente relacionada com a DP. A suportar estas conclusões é de salientar que o risco causal entre estas duas patologias foi superior quando a DCV resultante foi cingida a um tipo específico, como por exemplo, AVC, em vez de DCV.

Para poder ser estabelecida uma ligação etiológica causal entre DP e as DCV carecem estudos clínicos randomizados, a longo prazo, estudos longitudinais, nomeadamente, para podermos considerar a DP como sendo um fator de risco das DCV visto existirem apenas estudos de caso-controlo e transversais em número significativo. Para conceber este tipo de estudo longitudinal prospetivo deve ser identificada a melhor fase da DP para intervir (exposição), e escolher o desenlace CV mais apropriado (resultado). A grande limitação reside no fato de o tempo necessário de estudo para obter eventos CV ser em média de 6 a 10 anos. Assim sendo, as investigações dever-se-iam focar em estudos de intervenção e na busca de marcadores específicos para os desfechos CV, visto ainda não existir uma medida preditiva concreta.

Os futuros estudos longitudinais devem ser melhor concebidos contendo uma amostra mais ampla, com medidas estandardizadas da DP e DCV, bem como sendo realizados exames dentários e serológicos repetidos ao longo do tempo do estudo de modo a obtermos um *follow-up* criterioso. Além disso, devem ser elaborados durante um longo período de tempo, tendo ainda em conta todos os fatores de risco comuns, as variáveis de confusão, bem como modificadores de efeito, para não correremos o risco de deturpar a relação identificada. Apenas este tipo de estudos pode ser verdadeiramente preditivo de futuras DCV podendo assim identificar indivíduos com risco adicional de desenvolver estas patologias, visto a grande maioria das DCV apresentarem uma etiologia multifatorial.

Em jeito de conclusão, existe de fato uma relação entre as DCV e a DP, continuando por esclarecer o mecanismo concreto responsável por esta relação. Do mesmo modo, embora a TP não cirúrgica em pacientes com risco CV seja segura, não induzindo novos eventos CV ainda não está comprovada a sua influência direta na saúde cardíaca, nomeadamente, o seu papel na redução do risco de desenvolver eventos CV secundários.

Assim sendo, não é aconselhável para o médico dentista recomendar a prevenção e tratamento da DP com o fim de prevenir ou de tratar as DCV, mas sim, seria importante passar uma mensagem de prevenção com a saúde periodontal, do que promover o TP, tendo em conta que o bom estado de saúde oral e periodontal são

Relação Entre a Doença Periodontal e as Patologias Cardiovasculares

essenciais para atingir um bom estado de saúde geral. Concluindo, cada vez mais se torna imperativa a colaboração entre médicos cardiologistas e médicos dentistas para a instituição de futuros estudos, bem como na determinação de protocolos universais de gestão dos pacientes com DP e DCV.